
Síndrome de Van der Woude: o impacto de condições genéticas raras

Van der Woude Syndrome: the impact of rare genetic conditions

Emilly Dutra Amaral Meggiolaro^{1*}, Iana Ferreira Castro¹, Janaína Cristina Gomes¹

RESUMO

A Síndrome de Van der Woude (SVW) é uma condição sindrômica rara associada a casos de pacientes com Fissura Labiopalatina (FLP) por mutações no gene codificante do fator regulador do interferón 6. Utilizou-se dados secundários extraídos do prontuário médico-odontológico de unidade de saúde privada de referência para o atendimento de pacientes com FLP, além do relatório de tratamento pertencente ao paciente diagnosticado com fissura pós-forame incisivo completa associada à Síndrome de Van der Woude. Houve a evidência da tríade de sinais clínicos: FLP, hipodontia e fossetas labiais bilaterais no lábio inferior, o que requereu um planejamento e acompanhamento multiprofissional. Em análise, observou-se que, mesmo herdando a alteração genética do progenitor, foi possível verificar que houve um amplo espectro de características variáveis e distintas. Por se tratar de uma condição sindrômica rara, os impactos mais relatados foram: na comunicação oral, na estética facial e nas funções do sistema estomatognático.

Palavras-chave: Anomalia Craniofacial; Fissura Palatina; Síndrome.

ABSTRACT

Van der Woude Syndrome (SVW) is a rare syndromic condition associated with cases of patients with cleft lip and palate (CLP) due to mutations in the gene encoding the interferon 6 regulatory factor. Secondary data extracted from the medical and dental records of a private health unit of reference were used for the care of patients with CLP, in addition to the treatment report pertaining to the patient diagnosed with complete post-foramen incisor cleft associated with Van der Woude syndrome. There was evidence of the triad of clinical signs: CLP, hypodontia and bilateral labial pits in the lower lip, which required multidisciplinary planning and monitoring. In analysis, it was observed that, even inheriting the genetic alteration of the parent, it was possible to verify that there was a wide spectrum of variable and distinct characteristics. As it is a rare syndromic condition, the most reported impacts were: on oral communication, on facial esthetics and on the functions of the stomatognathic system.

Keywords: Craniofacial Abnormalities; Cleft Palate; Syndrome.

¹ Universidade Federal de Juiz de Fora – Campus Avançado Governador Valadares.
*E-mail: emillydamaral@gmail.com

INTRODUÇÃO

A primeira evidência na literatura da Síndrome de Van der Woude (SVW) foi notificada em 1845 por Demarquay, que realizou o estudo sobre as fossetas labiais. Entretanto, apenas no ano de 1954, houve a definição genética acerca da herança autossômica dominante por Van der Woude, que apontou a mutação de um único gene, apresentando expressividade variável, alta penetrância (VAN DER WOUDE, 1954) e a probabilidade de hereditariedade para descendentes de 50%. Esta síndrome pode estar associada a alterações na dentição, como a hipodontia, uma modificação numérica, caracterizada pela ausência de, no máximo, seis dentes (CAPELÃO et al., 2013; QUEIROGA et al., 2016).

A incidência da Síndrome de Van der Woude é de um a nove casos a cada 100.000 pessoas (ORPHANET, 2020). Estima-se que as fissuras sindrômicas correspondem a 25% do total de casos clínicos notificados, segundo os dados do Centro de Pesquisa sobre o Genoma Humano e Células-Tronco (BUENO et al, 2015), sendo que desta estatística apenas aproximadamente 2% são diagnosticados e associados à Síndrome de Van der Woude (KUCHLER, 2010).

OBJETIVO

O objetivo deste estudo é demonstrar o impacto de condições genéticas raras, como a Síndrome de Van der Woude, no contexto multiprofissional, por meio de uma busca na literatura e relato de um caso clínico.

METODOLOGIA

Para a revisão na literatura, utilizou-se as palavras-chave “Síndrome de Van der Woude” e “Odontologia” com o método de busca Booleano “and” nas plataformas SciELO e PubMed. Como critério de elegibilidade, artigos cuja temática abordava o tema supracitado, sendo realizado em seres humanos e com foco na Odontologia foram selecionados. Excluiu-se estudos que não seguiam o critério de seleção supracitado. Em consonância, livros e bibliografias de referências foram estudadas, com a finalidade de aprofundar e complementar a temática.

Com relação ao caso clínico, realizou-se um estudo descritivo, retrospectivo, transversal e observacional do tipo relato de caso. Utilizou-se dados secundários extraídos do prontuário médico-odontológico de unidade de saúde de referência para o

atendimento de pacientes com FLP, além do relatório de tratamento pertencente ao paciente diagnosticado com fissura pós-forame incisivo associada à Síndrome de Van der Woude. Entrevistou-se o paciente para obter dados que complementasse a descrição do caso.

Para a realização desse estudo foi colhido Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) do paciente, bem como autorização para uso de imagens. Respeitou-se as normas internacionais de ética envolvendo pesquisa com seres humanos e a Resolução 466/2012 do Ministério da Saúde.

RESULTADOS

Manifestações Clínicas

Fissuras Labiopalatinas

Em conformidade com Trevilatto & Werneck (2014), a Síndrome de Van der Woude é uma das principais síndromes relacionadas aos casos clínicos de Fissura Labiopalatina (FLP). Segundo dados nacionais do Ministério da Saúde, uma a cada 650 crianças nascidas vivas possuem FLP (KOPKO, 2016). Essa malformação congênita pode ser classificada em quatro grupos: pré-forame incisivo, pós-forame incisivo, transforame incisivo e fissuras raras da face, tendo como referencial anatômico o forame incisivo (SPINA et al., 1972; SILVA FILHO et al., 1992; TESSIER, 1976). Estudos apontam que a incidência das FLP varia de acordo com as etnias, devido sua característica multifatorial. A maior incidência (0,8 a 4,0 casos por mil crianças nascidas vivas) é observada nas comunidades de índios, asiáticos e americanos. Nas populações caucasianas, a incidência varia de 0,9 a 2,7 casos por mil nascidos vivos. Por fim, nas populações africanas, a incidência é a menor registrada, 0,2 a 1,7 por mil nascimentos (DESHPANDE & GOUDY, 2019).

A fissura pré-forame incisivo causa modificações nos lábios unilateralmente ou bilateralmente, podendo acometer ou não o processo alveolar do osso maxilar. Quando não há comprometimento do rebordo, classifica-se como incompleta e completa, quando este é atingido. A fissura pós-forame se localizada posteriormente ao forame incisivo, no processo palatino da maxila, e provoca variações anatômicas no palato, assim recebendo a denominação de completa, quando há a extensão desde o palato ósseo até o palato mole, ou incompleta, quando se localiza apenas no palato mole. Cabe ressaltar

que, não existe fissura congênita apenas de palato duro, como a própria classificação de Spina et al (1972) infere. A fissura transforame incisivo é a mais extensa e atinge o lábio superior (unilateralmente ou bilateralmente), o processo alveolar, o palato duro e o palato mole (SPINA et al., 1972). Esta classificação foi modificada e complementada em 1992, sendo assim, incluiu-se a fissura mediana no grupo das fissuras transforame incisivo, mesmo possuindo uma prevalência menor na população (SILVA FILHO et al., 1992). Por fim, Tessier (1976) estudou e propôs uma classificação para as fissuras raras da face, que são um conjunto de alterações com a prevalência menor na sociedade. Seu fenótipo é variado, comprometendo estruturas ósseas e tecidos moles, como, por exemplo, na cavidade orbital.

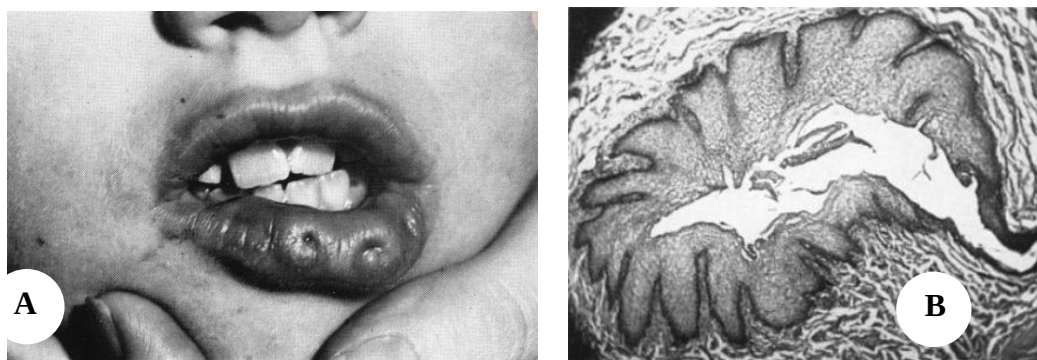
Alterações Anatômicas

As alterações morfológicas variam de acordo com o caso clínico e com a síndrome. A fissura labiopalatina, como a própria classificação demonstra, promove alterações estéticas e funcionais em diversas estruturas do lábio, do processo alveolar, da maxila, dos ossos palatinos e do palato mole (SPINA et al., 1972). Anatomicamente, o palato ósseo ou palato duro é constituído pelo processo palatino da maxila e pela lâmina horizontal dos ossos palatinos. Já o palato mole é de origem muscular, sendo composto pelo: palatoglosso, palatofaríngeo, músculo da úvula, tensor do véu palatino e levantador do véu palatino (TEIXEIRA et al., 2008). As modificações em estruturas palatinas alteram a fixação dos músculos que estão localizados na rafe mediana, sendo assim não há o tracionamento muscular adequado no véu palatino (MANZI et al., 2013). Além das modificações musculoesqueléticas, recorrentes casos de otites de orelha média são comuns a estes pacientes (SHEAHAN et al., 2003) pelo fator da inserção das fibras musculares do tensor do véu palatino e do levantador do véu palatino, que, em uma de suas funções principais, durante a contração na deglutição, regulam a pressão no interior da orelha média com o meio externo (OLIVEIRA et al., 2013). Em casos com mais severidade e com agravamento do quadro, pode haver a perda auditiva (SHEAHAN et al., 2003). As intercorrências dentárias são diversificadas, como: agenesias, microdontia e giroversão (CORRÊA et al., 2017).

Fossetas Labiais

Este é o principal sinal patognomônico e uma das características mais marcantes do paciente com Síndrome de Van der Woude. As fossetas labiais (Figura 1) foram o primeiro alvo de estudo evidenciado na literatura, em 1845, por Demarquay (VAN DER WOUDE, 1954), causando modificações no vermelhão, sendo derivadas da interrupção do processo de desenvolvimento embrionário do sulco lateral, durante a quarta semana gestacional. Na maioria dos casos, as intercorrências são apenas estéticas e não geram grandes comprometimentos por, geralmente, serem obliteradas (ČERVENKA et al., 1967; WARBRICK et al., 1951).

Figura 1 - Fosseta labial.



Legenda: Figura A – Aspecto estético da fosseta labial. Figura B - Secção transversa na fosseta labial.

Fonte: Van der Woude, 1954.

Diagnóstico

De acordo com Queiroga et al., 2016, o diagnóstico pode ser realizado na prática clínica por meio dos sinais típicos da síndrome, que são: fissura labiopalatina, fosseta labial e elevada prevalência de hipodontia. Outro ponto a ser enfatizado é sobre a importância do diagnóstico diferencial, uma vez que outras síndromes podem ter os sinais da Síndrome de Van der Woude (SANCHIS CALVO et al., 2006).

A Síndrome de Van der Woude é ocasionada por mutações no gene do fator regulador do interferón 6 (IRF6). Sendo que dentre os mais de 15 locos de susceptibilidade para as FLP com suporte estatístico e biológico notório, o gene supracitado é um dos mais validados pela maioria dos estudos. As alterações no IRF6 podem gerar indivíduos com FLP isolada, ou seja, sem nenhuma síndrome genética,

mas também caracterizam a apresentação de condições síndrômicas, como: a Síndrome de Van der Woude e a Síndrome do Pterígio Poplíteo (BEZERRA et al., 2020).

Tratamento

O tratamento e a reabilitação de FLP, tanto as isoladas quanto as síndrômicas, são realizados por intermédio multiprofissional composto por: anestesiologia, cirurgia pediátrica, clínica geral, genética, medicina intensiva, neurocirurgia, nutrologia, otorrinolaringologia, pediatria, cirurgia plástica, odontologia, fonoaudiologia, enfermagem, fisiologia, psicologia, fisioterapia, nutrição e dietética, farmácia, análises clínicas, diagnóstico por imagem, serviço social e terapia ocupacional (BAURU, 2020). Com os índices de prevalência, houve o projeto Global Strategies to Reduce the Health-care Burden of Craniofacial Anomalies, proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que ressalta a importância de se investir os esforços e de estabelecer necessidades prioritárias na assistência a pacientes. As conferências realizadas internacionalmente têm como objetivo principal definir as áreas de investimento de estudos e pesquisas, como: a interação e os aspectos multifatoriais (genética e ambiente), tratamento e prevenção e, além de coletar dados para registro e documentação global (WORD HEALTH ORGANIZATION, 2002).

Tratamento Odontológico

A Odontologia é um dos pilares no tratamento e na reabilitação de pacientes com FLP associada à Síndrome de Van der Woude e está presente no acompanhamento desde os primeiros meses de vida. Nos casos clínicos, há a tendência de desenvolvimento de anomalias dentárias diversificadas, como: agenesias, microdontia e giroversão (CORRÊA et al. 2017). Por isso, a Odontologia também é responsável por integrar e atuar na equipe multiprofissional.

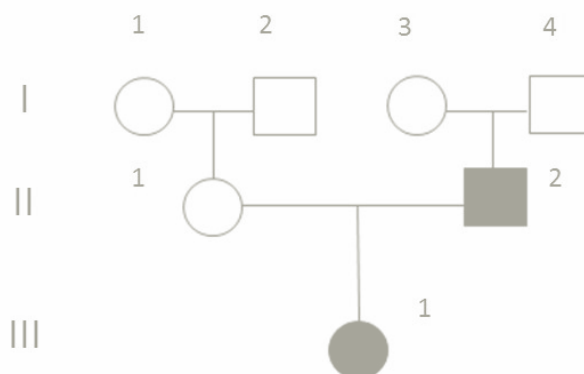
Sabe-se que os pacientes fissurados têm maior propensão ao aparecimento de cárie, não é devido à presença da fenda, mas pela existência de cofatores que favorecem a formação, o acúmulo e o desenvolvimento do biofilme, por exemplo: as alterações morfológicas e estruturais da dentição e do arco dentário superior, tornam a remoção da placa bacteriana mais dificultada. Arelado a este fato, há a cicatriz cirúrgica, derivada das cirurgias primárias, e a tensão labial superior, que ocasionam a restrição da escovação, tornando-a deletéria (DALBEN et al., 2009).

CASO CLÍNICO

Histórico do Caso Clínico

Paciente, sexo feminino, branca, 21 anos, foi diagnosticada, após o nascimento, aos 3 meses de vida com Síndrome de Van der Woude após investigação e aconselhamento genético. Em análise familiar, para a construção do heredograma (Figura 2) observou-se que síndrome autossômica dominante é de origem paterna, que também possui mutação no gene codificante do fator regulador do interferon 6 (IRF6), entretanto apresentando fenótipo distinto, caracterizado por alteração geniturinária, polidactilia pré-axial (Figura 3), múltiplas intolerâncias alimentares e deficiências imunológicas. Por não haver nenhum caso anterior ao paterno, acredita-se que este seja definido como uma mutação familiar nova, que perpetuou para a geração futura.

Figura 2 - Heredograma da alteração no IFR6.



Legenda: Heredograma familiar caracterizando um pai afetado com filha afetada. Herança autossômica dominante.

Fonte: Elaboração própria (2021).

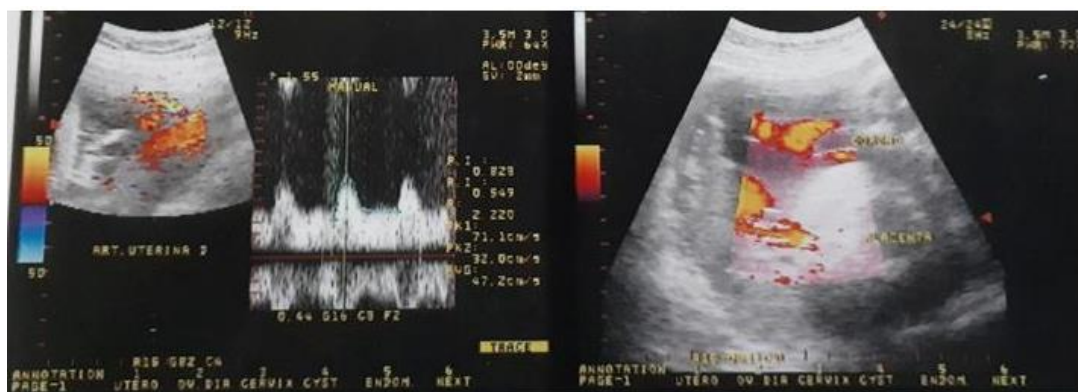
Figura 3 - Polidactilia pré-axial derivada de mutações no IFR6.



Fonte: Prontuário médico (2021).

O diagnóstico da fissura pós-forame incisivo completa e, consequentemente, da Síndrome de Van der Woude não foi passível de ser definido durante os exames realizados no acompanhamento pré-natal, devido à qualidade de imagem de ultrassonografias do ano de 2000, entretanto, em análise aos demais exames tangíveis à saúde sistêmica da mãe e do bebê, não havia nenhuma outra notificação que preocupasse a equipe neonatologia e pediatria.

Figura 4 - Ultrassonografia gestacional durante a 34ª semana.



Fonte: Prontuário médico (2000).

Síndrome de Van der Woude

Os sinais clínicos patognomônicos apresentados caso associados à Síndrome de Van der Woude foram: fissura pós-forame incisivo completa (fenda no palato duro e no palato mole), fossetas labiais bilaterais e hipodontia. As hipodontias (Figura 5) foram notificadas nos elementos:

1. Primeiro pré-molar superior esquerdo permanente (24);
2. Primeiro pré-molar inferior esquerdo permanente (34);
3. Primeiro pré-molar superior direito permanente (14);
4. Canino superior direito permanente (13);
5. Primeiro pré-molar inferior direito permanente (44).

Figuras 5 - Exame Ortopantomográfico (Radiografia Panorâmica) evidenciando a hipodontia dos dentes 13, 14, 24, 34 e 44 e desvio da linha média.



Legenda: Panorâmica anterior à submissão da paciente à cirurgia Ortognática.

Fonte: Prontuário odontológico (2019).

Ao completar o primeiro ano de vida e com os exames clínicos e nutricionais normalizados, a paciente foi submetida à primeira cirurgia reparadora – a Palatoplastia Primária Completa. Posteriormente, aos 4 anos e 9 meses, o segundo procedimento cirúrgico foi indicado – a Excisão e Sutura de Lesão da Boca (Figura 6).

Figura 6 - Fissura pós-forame incisivo completa pós-cirurgias.



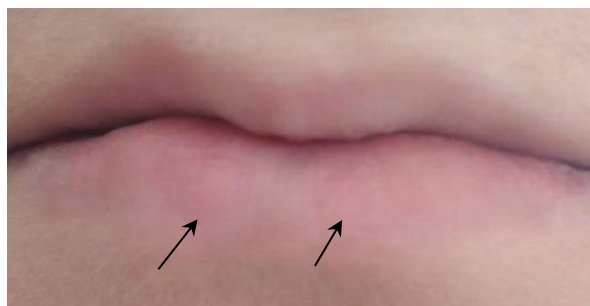
Legenda: Seta enfatizando o palato mole encurtado, mesmo após a cirurgia reparadora.

Fonte: Prontuário odontológico (2008).

A função da Palatoplastia é reabilitar as funções do véu palatino, que envolvem: deglutição, fala e respiração. Mesmo com as intervenções cirúrgicas, o palato mole permaneceu encurtado, sendo assim, o fechamento velofaríngeo não ocorre de maneira esperada, devido à existência da comunicação das cavidades oral e nasal, o que ocasiona perdas funcionais e acometimento psicossociais, comprometendo a fonoarticulação causando a inteligibilidade de fala e vicissitudes no estabelecimento da comunicação. A variação anatômica supracitada é a Disfunção Velofaríngea (DVF), que, em pacientes fissurados, ocorre devido à insuficiência tecidual do palato mole.

O principal sinal clínico observado no complexo bucomaxilofacial do paciente com Síndrome de Van der Woude é a presença da fosseta labial (Figura 7). A paciente possui tal característica, entretanto evidencia-se de maneira bem discreta e pouco perceptível.

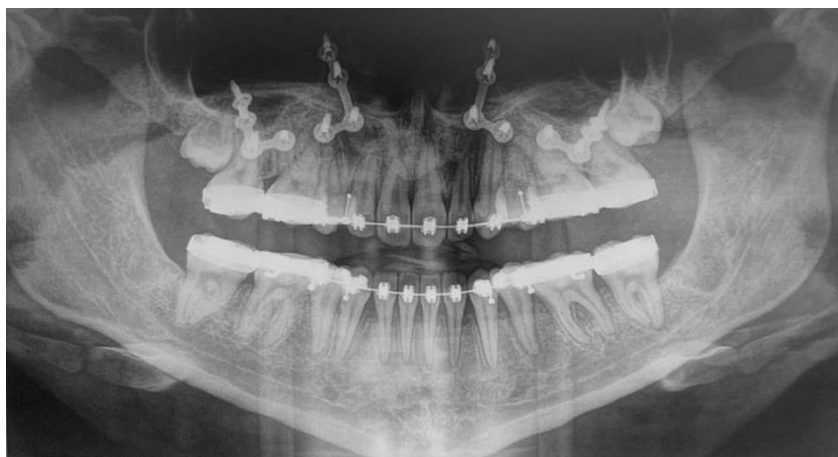
Figuras 7 - Fosseta labial bilateral.



Fonte: Prontuário odontológico (2021).

Sabe-se que as cirurgias reparadoras primárias interferem no crescimento e no desenvolvimento da face, principalmente do terço médio. Em consonância com este fato, aos 19 anos, a paciente recebeu indicação para a Osteotomia da Maxila, Cirurgia Ortognática, (Figura 8) como intervenção terapêutica para a má oclusão classe III. Em relato, após um ano do procedimento cirúrgico, a paciente relatou melhora na respiração, na mastigação, na estética e na autoestima, devido à reabilitação da oclusão e à promoção de uma maior harmonia facial.

Figuras 8 - Exame ortopantomográfico de seis meses após a Cirurgia Ortognática.



Fonte: Prontuário odontológico (2020).

Equipe Multiprofissional

Para a reabilitação e tratamento do paciente com anomalias craniofaciais, a multiprofissionalidade é notória e indispensável para o bom prognóstico do caso clínico com o menor número de sequelas e com a manutenção dos resultados satisfatórios. Por isso, no quadro clínico relatado, a paciente foi atendida por profissionais atuantes nas áreas de: cirurgia bucomaxilofacial, cirurgia pediátrica, cirurgia plástica, dentística, enfermagem, fonoaudiologia, fisiologia, fisioterapia, genética, nutrição, odontologia geral, odontopediatria, ortodontia, otorrinolaringologia, pediatria, periodontia, prótese de palato, psicologia, radiologia e serviço social.

DISCUSSÃO

A Síndrome de Van der Woude é uma condição genética rara, cuja herança se classificada como autossômica dominante, sendo assim a probabilidade de um indivíduo afetado transmitir a mutação para o descendente é de 50%. Esta anomalia é resultante de mutações advindas do gene codificante do fator regulador do interferón 6 (IRF6) (QUEIROGA et al., 2016).

A Síndrome de Van der Woude é a principal síndrome associada à Fissura Labiopalatina, embora seja uma condição rara (OMIM, 2014; TREVILATTO & WERNECK, 2014), estando associada a sinais clínicos como: a hipodontia, anomalia dentária numerária, caracterizada pela ausência de, no máximo, seis dentes (CAPELÃO et al., 2013; QUEIROGA et al., 2016), além da fissura labiopalatina e das fossetas labiais paramedianas (VAN DER WOUDE, 1954; ČERVENKA et al., 1967; WARBRICK et al., 1951). Observar essas características é uma forma de diagnóstico

clínico (QUEIROGA et al., 2016), entretanto é importante que se realize o diagnóstico diferencial em casos de ambiguidade (SANCHIS CALVO et al., 2006), uma vez que alterações no IRF6 podem ocasionar casos de FLP isoladas e caracterizar diferentes síndromes, como: Van der Woude e Pterígio Poplíteo (BEZERRA et al., 2020).

Em decorrência da FLP, os pacientes apresentam uma série de variações anatômicas no lábio, no processo alveolar, na maxila, nos ossos palatinos e no palato mole, como a própria classificação demonstra (SPINA et al., 1972). As alterações no palato influenciam diretamente na fixação das fibras musculares, que estão localizados na rafe mediana, ocasionando um tracionamento muscular adequado do palato mole (MANZI et al., 2013). Essa disfunção na tração acarreta otites de orelha média recorrentes a esses pacientes, uma vez que as funções de contração, durante a deglutição, não conseguem regular de forma eficiente a pressão no interior da orelha, podendo ocasionar, em casos com maior severidade, a perda auditiva. (SHEAHAN et al., 2003; OLIVEIRA et al., 2013).

Devido ao extenso tratamento com diversos fenótipos em um amplo espectro de complexidade, uma equipe multiprofissional e interdisciplinar se faz notória no processo de reabilitação, visando a integralidade do paciente e a assistência humanizada, focando-se, portanto, no prognóstico satisfatório com o menor número de sequelas. Para isso, investimentos em pesquisas e estudos tangíveis à etiologia e aos avanços nas intervenções clínicas são necessárias. Uma vez que, a fissura labiopalatina apresenta alta prevalência e está amplamente associada a casos síndrômicos (BAURU, 2020; CARRER, 2019; WORD HEALTH ORGANIZATION, 2002).

CONCLUSÃO

A Síndrome de Van der Woude está associada aos casos Fissura Labiopalatina síndrômica. Como sinal patognomônico, evidencia-se a fosseta labial congênita paramediana. Para o diagnóstico assertivo, a intervenção mais indicada é a anamnese minuciosa correlata ao aconselhamento genético para a diferenciação de outras síndromes. O diagnóstico de Síndrome de Van der Woude pode ser realizado clinicamente e confirmado pelo geneticista, baseando-se na presença dos sinais típicos e nos exames complementares.

A reabilitação é um processo de longo prazo e realizado por intermédio de uma equipe multiprofissional, composta por: bucomaxilofacial, cirurgia pediátrica, cirurgia

plástica, dentista, enfermagem, fisiologia, fisioterapia, fonoaudiologia, genética, nutrição, otorrinolaringologia, psicologia e serviço social, para poder alcançar resultados satisfatórios. Portanto, é notório e essencial que o profissional saiba reconhecer a presença da síndrome, para que seja possível realizar o diagnóstico, o plano de tratamento adequado e a orientação dos familiares e do paciente de forma apropriada e pertinente. Sendo assim, é imprescindível que haja o encaminhamento do paciente ao centro especializado em reabilitação, ainda nos primeiros meses de vida, senão durante a própria gestação, assim garantindo a confirmação do diagnóstico, o acesso ao tratamento preciso, os resultados satisfatórios nas intervenções clínicas e cirúrgicas e a melhor qualidade de vida do paciente, até que a reabilitação seja concluída.

A Síndrome de Van der Woude possui múltiplos fenótipos e uma baixa prevalência na população, portanto, pela alta penetrância genética, expressividade variável e hereditariedade autossômica dominante, faz-se necessário o acompanhamento detalhado do caso clínico, para que haja a integralidade e humanização no tratamento, objetivando a reabilitação, a fim de minimizar futuras alterações morfofuncionais anatômicas e, principalmente, mitigar as sequelas da síndrome.

REFERÊNCIAS

BAURU. Fissura labiopalatina. Universidade de São Paulo. Hospital de reabilitação de anomalias craniofaciais. 2020. Disponível em: <http://hrac.usp.br/saude/fissura-labiopalatina/>. Acesso em: 28 jun. 2020.

BEZERRA, João Felipe et al. IRF6 polymorphisms in Brazilian patients with non-syndromic cleft lip with or without palate. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*, v. 86, n. 6, p. 696-702, 2020.

BUENO, M.R.P. et al. Fissuras lábiopalatinas sindrômicas e não sindrômicas. Universidade de São Paulo. Centro de Pesquisa sobre o Genoma Humano e Células-Tronco. 2015. Disponível em: <https://genoma.ib.usp.br/pt-br/servicos/consultas-e-testes-geneticos/doencas-atendidas/fissuras-labiopalatinas-sindromicas-e-nao-sindromicas>. Acesso em: 28 jun. 2020.

CAPELÃO, A.C.F. et al. C-6. Hipodontia: a propósito de um caso clínico. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*, v. 54, p. e42, 2013.

CARRER, F. C. A. SUS e Saúde Bucal no Brasil: por um futuro com motivos para sorrir. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP, 2019.

ČERVENKA, J. et al. The syndrome of pits of the lower lip and cleft lip and/or palate. Genetic considerations. American journal of human genetics, v. 19, n. 3 Pt 2, p. 416, 1967.

CORRÊA, A. P. S. et al. Anomalias dentárias em pacientes portadores de fissura labiopalatal: um estudo radiográfico. Arquivo Brasileiro de Odontologia, v. 11, n. 1, p. 20-25, 2017.

DALBEN, G.S. et al. Treating children with cleft lip and palate: special needs and attention required during dental care. In: Taggart, J.C. Handbook of dental care: diagnostic, preventive and restorative services. Hauppauge: Nova Science publishers, p. 199-266, 2009.

DESHPANDE, A.S. & GOUDY, S.L. Cellular and molecular mechanisms of cleft palate development. Laryngoscope Investigative Otolaryngology, v.4, n.1, p. 160-164, 2019.

KOPKO, G. Blog da Saúde. No Brasil nasce uma criança com fissura labiopalatal a cada 650 nascimentos. 2016. Disponível em: <http://www.blog.saude.gov.br/index.php/materias-especiais/51968-materia-especial-no-brasil-nasce-uma-crianca-com-fissura-labiopalatinas-a-cada-650-nascimentos/>. Acesso em: 29 jun. 2020.

KUCHLER, E.C. Associação entre as fissuras labiopalatais e os genes AXIN2 e IRF6. Tese (Doutorado em Ciências Médicas). Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense. Niterói, p. 100, 2010.

MANZI, F.R. et al. A relação entre disfunção temporomandibular e disfunção tubária em pacientes com fissura palatina. Revista CEFAC, v. 15, n. 3, p. 509-615, 2013.

OLIVEIRA, M.H.M.F. Alterações auditivas em crianças portadoras de fissuras labiopalatinas. Revista Médica de Minas Gerais, v. 23, p. 27-33, 2013.

ONLINE MENDELIAN INHERITANCE IN MAN. Van Der Woude Syndrome, 2014. Disponível em: <https://omim.org/entry/119300?search=van%20der%20woude&highlight=der%20van%20woude>. Acesso em: 26 jun. 2020.

ORPHANET. Síndrome de Van Der Woude. 2020. Disponível em: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=pt&Expert=888. Acesso em: 29 jun. 2020.

QUEIROGA, J. et al. Síndrome de Van der Woude: o propósito de um caso clínico. Revista brasileira de estomatologia, medicina dentária e cirurgia maxilofacial, v. 57, p. 8, 2016.

SANCHIS CALVO, A. et al. Síndrome de Van der Woude. Acta pediatr. esp, p. 396-398, 2006.

SILVA FILHO, O.G. et al. Classificação das fissuras labiopalatinas: breve histórico, considerações clínicas e sugestão de modificação. Revista Brasileira de Cirurgia, v. 82, n.2, p. 59-65, 1992.

SHEAHAN, P. et al. Incidence and outcome of middle ear disease in cleft lip and/or cleft palate. International journal of pediatric otorhinolaryngology, v. 67, n. 7, p. 785-793, 2003.

SPINA, V. et al. Classificação das fissuras lábio-palatinas. Revista Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina, v. 27, n. 2, p. 5-6, 1972.

TEIXEIRA, L.M.S. et al. Anatomia aplicada a odontologia. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, v. 2, 2008.

TESSIER, P. Anatomical classification facial, cranio-facial and latero-facial clefts. J Maxillofac Surg, v. 4, n. 2, p. 69-92, 1976.

TREVILATTO, P.C. & WERNECK, R.I. Genética odontológica. Série Abeno: Odontologia Essencial - Parte Básica. São Paulo: Artes Médicas, p.160, 2014.

VAN DER WOUDE, A. Fistula labii inferioris congenita and its association with cleft lip and palate. American journal of human genetics, v. 6, n. 2, p. 244-56, 1954

WARBRICK, J.G. et al. Comentários sobre a teologia do fístula bilateral congênita do lábio inferior. Revista Britânica de Cirurgia Plástica, v. 4, p. 254-262, 1951.

WORD HEALTH ORGANIZATION. Global strategies to reduce the helth-care burden of craniofacial anomalies. Geneva: Word Helth Organization, 2002.

Recebido em: 30/05/2022

Aprovado em: 05/07/2022

Publicado em: 14/07/2022